INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº83

BUSCA REALIZADA EM 30 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS E 8 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA

REVISÃO NARRATIVA \ SUÍÇA E CHINA

Nesse estudo, os autores revisam o entendimento mecanicista da imunidade e vacinação contra o vírus SARS-CoV-2. O desenvolvimento da vacina já começou a um ritmo fortemente acelerado, principalmente baseado na experiência de surtos anteriores com outros coronavírus. As vacinas podem basear-se em vírus inteiros (atenuados ou inativados), vetores virais, nanopartículas ou partículas semelhantes a vírus, componentes de subunidades, proteínas/peptídeos, RNA, DNA ou células vivas. O primeiro teste de vacina contra COVID-19 foi iniciado na China em 15 de fevereiro de 2020, usando células dendríticas geneticamente modificadas com proteínas estruturais e enzimáticas do SARS-CoV-2. Um segundo teste, também na China, foi realizado com uma vacina semelhante, complementada pela infusão de células T específicas ao antígeno. Nos EUA, o primeiro teste foi lançado em março de 2020, usando mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas que codificam a proteína *spike*. No início de abril de 2020, foi iniciado um teste de vacina de DNA com um plasmídeo codificando a proteína S. A primeira vacina de vetor viral de COVID-19 foi desenvolvida na Universidade de Oxford, Reino Unido. É baseado em um adenovírus de chimpanzé e codifica a proteína S, e agora está na fase 2/3 dos testes. Uma vacina semelhante é baseada no adenovírus-5. Após resultados promissores na fase 1 em Wuhan, China, esta vacina também avançou para um estudo de fase 2. Como conclusão, os autores alertam que um grande obstáculo é a experiência clínica preexistente limitada com qualquer vacina contra coronavírus, aumentando o risco de falha dos ensaios com a vacina contra COVID-19 e o consequente atraso. Felizmente, os vários estudos em andamento podem compensar o déficit de experiência. Além disso, existem muitos dados básicos, translacionais e pré-clínicos na pesquisa de coronavírus, que, juntamente com o enorme esforço científico contínuo, formam uma base favorável para o progresso rápido.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Trata-se de uma breve revisão sobre o desenvolvimento de vacinas para a COVID-19. Percebe-se que o artigo é bem estruturado e detalhado. Os autores embasam a discussão em cima de 16 das mais de 100 candidatas a vacina para COVID-19 atualmente em desenvolvimento.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE \ CATAR E REINO UNIDO

Nessa revisão, os autores avaliaram a eficácia e a segurança da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) com ou sem azitromicina (AZT) no tratamento da COVID-19, por meio da análise de estudos primários e revisões sistemáticas sobre o tema. Pesquisas em mais de dez bases de dados e em bancos de pré-impressão foram realizadas. Apenas estudos com grupo controle foram incluídos. Treze revisões, sendo cinco com metanálise, e 40 estudos primários, totalizando 113.000 pacientes, foram avaliados nesse estudo. Duas metanálises, avaliando somente HCQ, apontaram desfecho negativo para uso dessa terapia. Outras duas encontraram aumentos leves, mas não significativos

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

no risco de mortalidade com o uso do HCQ. Enquanto outras duas relataram risco de mortalidade significativamente maior associado ao uso de HCQ + AZT. Das revisões sem metanálise, 4 concluíram que havia evidências de maior risco de mortalidade no grupo HCQ e uma revisão relatou evidência de menor mortalidade no grupo HCQ. Duas revisões relataram evidências de maior mortalidade no grupo da CQ. Na avaliação de mortalidade em estudos primários, sendo cinco ensaios clínicos randomizados e um quase experimental, não houve diferença significativa no risco de mortalidade entre participantes que não receberam HCQ com ou sem AZT e aqueles em uso dessas terapias (RR 1,07, IC95% 0,97-1,19). Um total de sete revisões investigou o risco de transferência para UTI, necessidade de intubação e ventilação mecânica. Uma metanálise constatou um aumento não significativo de duas vezes no risco de intubação em indivíduos em uso de HCQ (OR 2,11, IC 95% 0,31–14,03), com heterogeneidade significativamente alta. As outras seis não encontraram diferenças no risco de transferência para a UTI, intubação ou necessidade de ventilação. Os autores concluíram que as evidências disponíveis sobre CQ e HCQ, com ou sem AZT, não demonstram eficácia dessas terapias no tratamento da COVID-19 ou sua exacerbação.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14 de 16 critérios foram atendidos. Os autores não apresentaram lista de estudos excluídos e financiadores dos artigos. Os autores citam ainda que limitações metodológicas dos estudos primários e nas revisões sistemáticas e metanálises incluídas nesta revisão abrangente, podem ter influenciado os resultados dessa metanálise. Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

TOCILIZUMABE

COORTE PROSPECTIVA \ *ESPANHA E PARAGUAI*

Este foi um estudo observacional sobre pacientes tratados com tocilizumabe e glicocorticoides em pacientes com COVID-19 grave e crítico entre 26 de março e 17 de abril de 2020 em uma UTI na Espanha. Foram incluídos pacientes com alta suspeita de síndrome de tempestade de citocinas (caracterizada por febre persistente e aumento dos parâmetros inflamatórios, como proteína c reativa, d-dímero e ferritina) e foram excluídos os pacientes com superinfecção bacteriana confirmada. Uma dose única de tocilizumabe foi administrada em 21 pacientes e duas doses em 4. A metilprednisolona foi administrada 1 mg/kg/dia durante a fase inflamatória em dose única. Vinte e cinco pacientes (14 homens e 11 mulheres) com COVID-19 foram incluídos. A idade média dos pacientes foi de 62,4 anos. Oito (32%) pacientes estavam gravemente enfermos e 17, criticamente enfermos (68%), 15 deles com ventilação mecânica invasiva, 2 com ventilação não invasiva e 8 com altas doses de oxigênio no início do tratamento. A temperatura corporal de 19 pacientes (76%) retornou ao normal nas primeiras 72 horas após o tratamento. O número total de linfócitos aumentou em 17 (68%) pacientes e a proteína C reativa diminuiu significativamente em 92% dos pacientes 72 horas após o início do tratamento. Ao mesmo tempo, isso estava relacionado à melhora clínica da maioria dos pacientes. Havia 8 (32%) pacientes com subsequente superinfecção bacteriana, todos com longa estadia na UTI. A mediana

dos dias de hospitalização foi de 25 (8–52) dias. Ao final do acompanhamento (31 de maio de 2020), 18 (72%) pacientes haviam recebido alta hospitalar, 2 permaneciam internados, 1 permanecia em UTI e 5 haviam ido a óbito (20%). Quanto ao momento de início do uso de tocilizumabe, observou-se que o tratamento foi iniciado mais cedo em pacientes que sobreviveram do que naqueles que morreram (7,6 ± 5 *vs.* 13,6 ± 7,7 dias; $p = 0{,}03$). Os autores reportam ter observado uma diminuição significativa na febre, proteína C reativa, dímero-d, ferritina e um aumento no número total de linfócitos 72 horas após o início do tratamento em pacientes críticos com COVID-19. Em conclusão, os autores sugerem que o tocilizumabe em associação com glicocorticoides pode ser uma opção de tratamento eficaz em pacientes com COVID-19 para atenuar a tempestade de citocinas.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 4 dos 11 critérios listados. Como essa coorte não tem grupo controle, os critérios referentes a se os grupos eram comparáveis e se a exposição foi mensurada da mesma forma entre os grupos não foram atendidos. Ademais, o relato não traz informações suficientes para julgar se a exposição foi mensurada de forma confiável, se fatores de confusão foram identificados e como se lidou com eles. Ademais, não é possível saber se os participantes estavam livres do desfecho de interesse no começo do estudo. Por fim, os autores não informaram como lidariam com dados faltantes.

CORTICOSTEROIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Não está claro se os corticosteroides são eficazes em intervenções precoces para tratamento de pacientes com COVID-19 não grave. Nesta coorte retrospectiva, os pesquisadores analisaram os dados de 28 pacientes com COVID-19 avançada, porém não grave, tratados com baixas doses de corticosteroides (40 mg/dia de metilprednisolona, via IV), por um curto período (1 semana), de acordo com suas condições clínicas ou agravamentos durante a hospitalização. Os objetivos eram avaliar se essa estratégia poderia impedir a progressão da doença (desfecho principal), e explorar o efeito dos corticosteroides sobre a depuração viral (desfecho secundário). Para tal, 44 pacientes não tratados com corticosteroides foram incluídos como grupo controle. No momento da admissão, parâmetros laboratoriais (linfócitos, proteína C reativa e lactato desidrogenase) e anormalidades mais extensas nas tomografias computadorizadas (TC) do tórax indicavam que os pacientes tratados com corticosteroides ($n = 28$) apresentavam uma doença de base mais avançada em comparação com os pacientes não tratados com corticosteroides ($n = 44$). Os corticosteroides foram administrados devido a evidências radiológicas de progressão da pneumonia (26/28) e/ou febre incessante (22/28) após a admissão. O tempo mediano desde o início da doença até o tratamento com corticosteroides foi de 9 dias (intervalo interquartil [IQR], 7–10). A duração mediana e a dose acumulada de tratamento com corticosteroides foram de 4,5 dias (IQR, 3–5) e 140 mg de metilprednisolona (IQR, 120–200), respectivamente. A imunoglobulina intravenosa (20 g por dia, durante 3-5 dias) foi coadministrada com corticosteroides. Com o tratamento com corticosteroide, todos os pacientes atingiram uma redução da

febre em 1 dia e 78,6% (22/28) dos pacientes atingiram remissão radiológica quando avaliados cerca de 3 dias depois. Apenas um (3,6%) paciente evoluiu para COVID-19 grave, e todos se recuperaram e receberam alta sem sequelas. O tempo mediano desde o início da doença até a depuração viral foi semelhante, em comparação com 44 pacientes não tratados com corticosteroides e com doença relativamente mais leve [18 (IQR 14,3–23,5) dias *vs.* 17 (IQR, 12–20) dias, $p = 0,252$]. De acordo com as análises ajustadas para idade, sexo, comorbidades subjacentes, parâmetros laboratoriais basais, carga viral e achados radiológicos no tórax, a taxa de risco causal do tratamento com corticosteroide para a depuração viral foi de 0,79 (IC 95%, 0,48–1,30, $p = 0,34$). Diante dos achados, os autores concluíram que a administração de curta duração e baixas doses de corticosteroides, quando coadministradas com imunoglobulina intravenosa, em pacientes não graves com COVID-19 durante o estágio de deterioração clínica, podem, possivelmente, impedir a progressão da doença, ao mesmo tempo que têm um impacto insignificante sobre a depuração viral.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 10 dos 11 critérios listados. Segundo os próprios autores, trata-se de um estudo com um tamanho amostral relativamente pequeno, que pode não ter poder estatístico suficiente para ajustar os fatores prognósticos confusos que contribuíram para os resultados de depuração viral apresentados. Alertam que, por se tratar de uma análise com dados observacionais, alguns fatores de confusão não puderam ser ajustados. Em adição, devido ao desenho retrospectivo e à falta de controles comparáveis, com gravidade semelhante da COVID-19 entre os grupos estudados, as conclusões sobre a capacidade do tratamento com corticosteroide em impedir que a COVID-19 progrida para uma fase mais grave, devem ser interpretadas com cautela. Como a imunoglobulina intravenosa foi coadministrada com corticosteroides, os autores sugeriram que a intervenção deste estudo fosse considerada como uma combinação de corticosteroides e imunoglobulina intravenosa. Por fim, é recomendável que mais estudos, de preferência ensaios controlados e randomizados, sejam realizados a fim de avaliar melhor o papel dos corticosteroides no prognóstico da COVID-19.

CORTICOSTEROIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O estudo avalia o padrão e os efeitos do uso de corticosteroide em pacientes com hipoxemia na Síndrome Respiratória Aguda Grave devido ao Novo Coronavírus de 2019 (SARS-CoV-2). O estudo foi conduzido com 136 pacientes positivos para SARS-CoV-2, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital em Indianapolis, EUA, entre 1º de março e 27 de abril de 2020. 72 (53%) dos pacientes receberam corticosteroides e 64 (47%) não receberam. Idade (60,5 *vs.* 65; *p* .083), sexo (47% masculino *vs.* 39% feminino; *p* .338). As comorbidades foram semelhantes entre os dois grupos. Foram analisados o uso de corticosteroides por via enteral e por via parenteral, administrados antes de 48h, entre 48h e 7 dias, e depois de 7 dias da entrada dos pacientes na UTI. As formulações parenterais incluíram metilprednisolona, hidrocortisona e dexametasona,

enquanto a prednisona foi administrada de forma enteral. A dosagem de cada um foi calculada e convertida pelas fórmulas padrão disponíveis em dose equivalente de prednisona para fins de análise consistente e precisa dos dados. Foram analisadas as seguintes variáveis: necessitaram de intubação, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e mortalidade hospitalar. O grupo que recebeu corticosteroides apresentou maior gravidade da doença: PaO2 / FiO2 (113 *vs.* 130; p. 014) e SOFA (8 *vs.* 5,5; $p < 0{,}001$). De modo geral, a mortalidade (21% *vs.* 30%; p. 234) ou a proporção de pacientes intubados (78% *vs.* 64%; *p* .078) foram semelhantes. A mortalidade foi semelhante entre os pacientes que receberam ventilação mecânica (27% *vs.* 15%; p. 151), porém não houve óbitos entre os pacientes que não foram ventilados mecanicamente e receberam corticosteroides (0% *vs.* 57%; $p < 0{,}001$). A administração precoce de corticosteroides (em 48 horas) mostrou diminuição na proporção de intubação (66% *vs.* 87 *vs.* 100%; p.045), nos dias de permanência na UTI (6 *vs.*, 16 *vs.* 18; $p < 0{,}001$) e nos dias de dependência da ventilação mecânica (3 *vs.* 12 e 14; $p < 0{,}001$). Os autores concluem que os corticosteroides foram usados com mais frequência em pacientes com SARS-CoV-2 com maior gravidade da doença. A administração precoce de corticosteroides melhorou a sobrevida em pacientes não ventilados mecanicamente; diminuiu a permanência na UTI e pode ter impedido a intubação também.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 8 dos 11 critérios listados. Os grupos experimentais receberam diferentes corticosteroides. Além disso, os fatores de confusão não são apresentados e não se discute como lidar com as limitações do estudo.

HIDROXICLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA ASSOCIADA À AZITROMICINA, FAVIPIRAVIR

COORTE PROSPECTIVA \ *TURQUIA*

Neste estudo, os autores relatam sobre casos de COVID-19 em um hospital turco, onde ocorre admissão precoce. Foram incluídos os adultos (> 18 anos) internados nas enfermarias de COVID-19 entre 20 de março e 30 de abril de 2020. Pacientes gravemente enfermos com sepse e/ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que necessitavam de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI), no momento da admissão, foram excluídos. Os pacientes foram acompanhados até a alta, transferência para a UTI ou óbito nas enfermarias. Os regimes de tratamento foram divididos em três grupos: apenas hidroxicloroquina (HQ), HQ mais azitromicina (AZ) e favipiravir (FAV). O FAV foi usado em combinação ou como terapia sequencial para os regimes de tratamento de primeira linha (HQ±AZ) nos casos que apresentavam doença não crítica, mas pneumonia bilateral extensa. Todos receberam anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular. Foram observadas as reações adversas e melhora clínica. Foram incluídos, consecutivamente, 174 pacientes com suspeita/confirmados com COVID-19. A idade média foi de 45,5 (19–92) anos e 91 pacientes (52,3%) eram do sexo masculino. Cento e vinte (69%) foram confirmados por PCR ou presença de anticorpos, 41 (23,5%) diagnosticados radiologicamente e 13 (7,5%) foram suspeitos clínicos (achados microbiológicos e radiológicos negativos

compatíveis com COVID-19). Um total de 166 casos (95,4%) recebeu HQ isolada ou em combinação: 23 (13,2%) HQ isolada, 113 (64,9%) HQ mais AZ e 30 HQ mais AZ mais FAV. O FAV foi utilizado em um total de 32 (18,4%) casos. Dois pacientes receberam monoterapia com FAV, enquanto os 30 restantes receberam FAV como sequencial (*n*: 21) para o regime inicial ou em combinação (n: 9). Lopinavir/ritonavir foi usado 3/174 em pacientes. Náusea/vômito (n/v) ocorreram em 11/162 (6,3%) pacientes. Dos 165 pacientes que tiveram controle de transaminase, 16 (9,2%) apresentaram transaminases elevadas, que tenderam a normalizar no seguimento. Nos pacientes que estavam no grupo tratado com FAV, ambas as reações adversas foram mais frequentes: n/v no grupo HQ e HQ mais o grupo AZ foram 1/23 (4,3%), 5/106 (4,5%), enquanto 5/28 (17,9 %) no regime contendo FAV (p: 0,038). A elevação das transaminases no grupo HQ e no grupo HQ mais AZ foi 1/22 (4,5%), 3/105 (2,9%), enquanto 10/28 (35,7%) no regime contendo FAV (p < 0,001). Não houve prolongamento significativo do intervalo QT ou arritmia. Nenhum dos pacientes interrompeu a terapia antiviral devido a uma reação adversa. Quatro pacientes (2,2%) morreram. Cinco ainda estavam na UTI no momento da redação do artigo. O tempo médio para melhora clínica foi de 2 (1–20) dias. Os autores concluem que foi observada uma baixa taxa de mortalidade na série de casos apresentada. Os resultados podem justificar uma investigação mais aprofundada dos efeitos combinados dessas terapêuticas.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 4 dos 11 critérios listados. Como essa coorte não tem grupo controle, os critérios referentes a se os grupos eram comparáveis e se a exposição foi mensurada da mesma forma entre os grupos não foram atendidos. Ademais, o relato não traz informações se fatores de confusão foram identificados e como se lidou com eles. O tempo de acompanhamento não foi suficiente para verificar os desfechos de todos os incluídos no período proposto. Por fim, os autores não informaram se existiram dados faltantes e como lidariam com essa ausência.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ÍNDIA*

Trata-se de uma coorte retrospectiva cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do tocilizumabe (TCZ) na pneumonia por SARS CoV-2. Foram incluídos, consecutivamente, pacientes adultos (> 18 anos) com síndrome da tempestade citocinas (STC) associada à pneumonia por SARS-CoV-2, tratados com TCZ, entre 21 de abril de 2020 e 20 de maio de 2020. O tratamento consistiu em única infusão intravenosa de TCZ, na dose de 8 mg/kg, até uma dose máxima de 800 mg; uma dose adicional poderia ser administrada se os sintomas clínicos piorassem ou não melhorassem. Além de TCZ, todos os pacientes receberam hidroxicloroquina oral 400 mg/dia por 5 dias após uma dose inicial de 400 mg duas vezes ao dia no 1º dia, azitromicina oral 500 mg/dia por 5 dias e ceftriaxona IV 1 g por dia por 5 dias. A anticoagulação com infusão de heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada foi usada se o dímero D do paciente fosse > 1000 ng/ml. Alguns pacientes também receberam dose única de 80 mg de metilprednisolona IV antes de receberem TCZ. O desfecho

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

primário foi necessidade de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) com ventilação mecânica invasiva ou morte. Os desfechos de segurança incluíram um aumento nas transaminases hepáticas e/ou evidência de infecção bacteriana ou fúngica. Um total de 20 pacientes receberam TCZ durante o período do estudo. A idade mediana foi de 54 anos (intervalo de confiança de 95% [IC] 47-63). Cerca de 85% dos pacientes eram do sexo masculino. Quase 70% dos pacientes apresentaram pelo menos uma comorbidade. Cinquenta por cento dos pacientes (n = 10) tinham diabetes e hipertensão e 20% (n = 4) tinham cardiopatia isquêmica. Setenta por cento deles (n = 14) tinham pelo menos uma comorbidade de diabetes, hipertensão ou cardiopatia isquêmica. Cerca de 55% exigiram admissão na UTI. A duração média da permanência na UTI foi de 11 dias (IC 95%: 3–13 dias). A incidência cumulativa da necessidade de ventilação mecânica, melhora clínica e mortalidade foi de 11% (IC 95%: 0,03%–1%), 74% (IC 95% 37%–89%) e 25% (IC 95%: 11 %–63%), respectivamente. Não houve diferença nos resultados de acordo com idade, sexo ou escore de gravidade da tomografia computadorizada. A transaminite assintomática foi a reação medicamentosa mais comum (55%), e um paciente desenvolveu bacteremia. Os autores concluem que o TCZ é provavelmente uma modalidade de tratamento segura e eficaz para melhorar os parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com SARS-CoV-2 com redução no tempo de permanência na UTI e na necessidade de cuidados ventilatórios.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. O estudo não tem um grupo controle, além de um tamanho amostral pequeno, para se avaliar eficácia. Não foram identificados fatores de confusão ou mesmo estratégias para lidar com eles. Não está claro se houve perda de seguimento e como seriam tratados os dados faltantes. Por fim, os autores mencionam a segurança e eficácia do TCZ, mas outras medicações, ainda experimentais para COVID-19, foram utilizadas no tratamento, o que pode influenciar na interpretação dos resultados.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Este artigo descreve os resultados de uma coorte retrospectiva realizada com dados coletados de dois centros médicos, localizados em duas cidades do norte da Itália com os piores índices que COVID-19: Milão e Bérgamo. O objetivo primário do estudo foi comparar as taxas de mortalidade entre os grupos tratados com tocilizumabe (TCZ), um antagonista do receptor de IL-6, e controle. Os desfechos secundários incluíram diferenças entre os grupos na incidência de ventilação invasiva, eventos tromboembólicos, eventos hemorrágicos e infecção bacteriana ou fúngica. De acordo com as recomendações locais, o protocolo de tratamento adotado a todos os pacientes foi: (i) enoxaparina subcutânea na dose profilática, (ii) antivirais lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia e, posteriormente, por falta do lopinavir/ritonavir, darunavir 800 mg + cobicistate 150 mg uma vez ao dia, sem contraindicações, (iii) hidroxicloroquina 200 mg duas vezes ao dia, usada em todos os pacientes que podiam fazer tratamentos orais e não tinham contraindicações. Além disso, alguns critérios

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

foram estabelecidos para o uso *off-label* de TCZ: (i) piora clínica nas primeiras 24 h com crescente necessidade de oxigênio ou suporte ventilatório, (ii) ausência de sinais clínicos ou bioquímicos de infecção bacteriana ativa, (iii) proteína C-reativa elevada, (iv) maior risco de mortalidade, com base em resultados de exames laboratoriais. Desta forma, baseados nos critérios de elegibilidade, um total de 128 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 64 no grupo controle (sem tratamento com TCZ) e 64 no grupo tratado com TCZ. Os pacientes alocados no grupo tratado receberam uma dose inicial de TCZ 8 mg/kg, seguida de uma segunda dose, 24 h depois, caso não houvesse piora do quadro. Os resultados do estudo demonstraram que os pacientes tratados com TCZ relataram uma duração mais longa dos sintomas no momento da infusão comparados ao controle (13 ± 5 *vs.* 9 ± 5 dias, P <0,001). A maioria dos pacientes receberam hidroxicloroquina, sendo mais frequente no grupo TCZ (100% *vs.* 81% no grupo controle; P <0,001). Não foram observadas diferenças entre os grupos no uso de glicocorticoides, antivirais diretos ou antibióticos. Quanto à mortalidade, os autores associaram-na a diversos fatores, incluindo o índice de comorbidade de Charlson, altas taxas de transaminases hepáticas, dímero D, creatinina e proteína C-reativa. Entretanto, o uso de TCZ não foi associado a uma diferença estatística na taxa de mortalidade em 30 dias de acompanhamento. Alem disso, o uso de TCZ foi associado a um risco menor de necessidade de ventilação invasiva (HR 0,36, IC 95% 0,16-0,83; P = 0,017), sem modificar a probabilidade de eventos trombóticos, sangramento ou infecções. Concluindo, os pesquisadores mencionam a necessidade de ensaios clínicos randomizados, controlados e prospectivos para determinar se o bloqueio do receptor de IL-6 com TCZ ainda pode ser considerado um tratamento anti-inflamatório para a COVID-19, e de mais pesquisas sobre tratamento com foco na busca da eficácia e segurança, em cada fase da doença.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 10 critérios foram atendidos, sendo um critério não aplicável, pois o acompanhamento dos pacientes foi completo, não necessitando que estratégias fossem adotadas para minimizar os impactos de um *follow-up* incompleto. Algumas fragilidades encontradas foram: pequeno tamanho amostral ; os grupos têm características distintas, e a comparação entre eles foi feita combinando ou estratificando a amostra de participantes.

TOCILIZUMAB + METILPREDNISOLONA

COORTE RETROSPECTIVA \ *PAÍSES BAIXOS*

O presente estudo trata-se de uma coorte histórica, cujo objetivo foi avaliar se pacientes com síndrome da tempestade de citocinas (CSS), causada pela COVID-19, podem se beneficiar do uso de Tociluzumab (TCZ) associado ao uso de um glicocorticoide. Buscando compreender melhor os efeitos do TCZ sobre pacientes com CSS, os indivíduos foram alocados em um grupo tratado e um grupo não tratado com TCZ . Ademais, os desfechos investigados foram: melhora clínica, mortalidade, e necessidade de utilização de ventilação mecânica invasiva. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos pelos pesquisadores, 176 pacientes se tornaram elegíveis para o estudo, sendo 86 pertencentes ao grupo tratado com TCZ e 86 pertencentes o grupo não tratado. A partir

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

daí, fora estabelecido um protocolo de tratamento que foi dividido em duas etapas: (1) tratamento imediato com metilprednisolona (MP) 250 mg, IV, no dia 1, seguido de MP 80 mg, IV, nos dias 2-5; (2) aumento do tratamento imunossupressor com TCZ 8 mg/kg (máx. 800 mg), IV, entre o dia 2 e o dia 5 (TCZ em dose única, 8 mg / kg de peso corporal por via intravenosa, máx. 800 mg). Todos os pacientes receberam ceftriaxona 2g, 1x/dia, por 7 dias, e cloroquina 300 mg, 12/12 h, após uma dose inicial de 600mg. O acompanhamento se deu durante 50 dias, a partir do primeiro dia de intervenção, e posteriormente os dados obtidos do grupo tratado foram comparados com dados retrospectivos de pacientes do mesmo centro clínico. Cabe informar, ainda, que nenhum dos pacientes controle recebeu glicocorticoides (GC) ou TCZ em qualquer dose. Os resultados do estudo demonstraram que, para os biomarcadores de CSS, estes mostraram concentrações médias a altas de proteína C-reativa, ferritina sérica e dímero D em ambos os grupos. Entretanto, os níveis séricos de ferritina ($p = 0,0562$) e dímero D ($p = 0,3470$) foram ligeiramente maiores no grupo controle. Em comparação com os pacientes do grupo controle, os pacientes do grupo de tratamento tiveram uma probabilidade 79% maior de alcançar o desfecho primário de melhora clínica (HR: 1,79; IC95% 1,20 a 2,67). Os escores da OMS nos dias 7 e 14 foram consistentemente melhores ($p < 0,0001$) no grupo tratado. Além disso, a mortalidade foi 65% menor no grupo de tratamento do que no grupo controle (HR: 0,35; IC95% 0,19 a 0,65), e a probabilidade de evolução do quadro para ventilação mecânica devido à deterioração respiratória foi 71% menor no grupo de tratamento (HR: 0,29; IC95% 0,14 a 0,60). Concluindo, os pesquisadores demonstraram que uma estratégia que envolve um curso de MP em altas doses, seguida de TCZ em caso de melhora insuficiente, pode acelerar a recuperação respiratória, diminuir a mortalidade hospitalar e reduzir a probabilidade de ventilação mecânica invasiva na COVID-19 associada à CSS. Apesar desses resultados promissores, ainda são necessários ensaios clínicos randomizados para confirmação desses resultados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Algumas fragilidades do estudo foram: os grupos possuem características distintas, sendo a comparação entre eles feita combinando ou estratificando a amostra de participantes; o acompanhamento dos pacientes foi incompleto, e nenhuma estratégia foi adotada para minimizar os impactos de um *follow-up* incompleto; o tamanho amostral é pequeno.

LOPINAVIR/RITONAVIR

TRANSVERSAL \ *ESPANHA*

O estudo teve como objetivo determinar a prevalência de potenciais interações medicamentosas em pacientes com COVID-19 que receberam uma associação de lopinavir/ritonavir (LPV/r). O objetivo secundário foi o de desenvolver recomendações e identificar os fatores de risco associados à apresentação de possíveis interações com o LPV/r. Trata de um estudo transversal e multicêntrico com a participação de 2 hospitais de Barcelona, Espanha. Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos e positivos para COVID-19, internados e em tratamento com LPV/r. Foi realizada uma triagem de possíveis interações relacionadas ao LPV/r e medicação doméstica e hospitalar. Foram

utilizadas para consulta as bases de dados Lexicomp® (Uptodate), HIV-drug interactions e COVID-drug interactions. 361 pacientes com idade média de 62,77 ± 14,64 anos foram incluídos, sendo 59,6% (*n* = 215) homens. 62,3% (*n* = 225) tiveram 1 ou mais interações medicamentosas potenciais e 26, 87% (*n* = 97) 2 ou mais. As variáveis independentes que apresentaram ≥ 1 interações potenciais foram: idade (> 65) (OR 1,95; IC95% 1,06–3,59, *p* = 0,033), admissão na UTI (OR 9,22; IC 95% 1,98–42,93; *p* = 0,005) , patologia respiratória anterior (OR 2,90; IC 95% 1,15–7,36; *p* = 0,024), psiquiátrica (OR 4,14; IC 95% 1,36–12,61; *p* = 0,013), dislipidemia (OR 3,21; IC95% 1,63–6,35 ; *p* = 0,001) e o número de medicamentos prescritos (OR 4,33; IC95% 2,40–7,81; *p* = 0,000). Os autores concluem que a prevalência de interações potenciais em um paciente COVID-19 em tratamento com LPV/r é elevada e comportam-se como fatores de risco associados à: idade (> 65), internação em UTI, doenças respiratórias e psiquiátricas prévias, dislipidemia e número de medicamentos em uso.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta JBI Systematic Reviews *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, o artigo contempla 7 dos 8 critérios estabelecidos. Apesar de apresentar as limitações do estudo, os autores não propõem e não usam ferramentas que sejam capazes de mitigar os prejuízos advindos delas.

HEPARINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) é um diferencial para a trombocitopenia, especialmente no ambiente de terapia intensiva. Sugeriu-se que os médicos avaliassem rotineiramente pacientes com COVID-19 em uso de heparina quanto aos índices de HIT, realizando o escore 4T. Trata-se do relato de caso de um homem de 63 anos de idade, sem comorbidades, que apresentou 1 semana de tosse seca, mialgia e diarreia. No exame, ele estava com febre, e saturação de 89% em ar ambiente. A radiografia de tórax mostrou opacidades intersticiais bilaterais. Os testes laboratoriais iniciais revelaram uma proteína C reativa elevada de 24,49 mg/dL e um alto nível de interleucina-6 de 58 pg/mL. O fibrinogênio e o dímero D também estavam elevados. Ele foi diagnosticado com COVID-19 por rt-PCR. Foi iniciada heparina de baixo peso molecular para tromboprofilaxia. No segundo dia de internação, ele desenvolveu piora progressiva da dispnéia e foi transferido para a UTI. No dia 7, observou-se que sua extremidade inferior direita estava inchada. Exame de ultrassonografia revelou um trombo não-oclusivo na veia femoral comum direita. Iniciou a anticoagulação terapêutica para trombose venosa profunda com enoxaparina, que passou a heparina não fracionada (HNF) posteriormente, devido à piora da função renal. No mesmo dia, devido à piora da insuficiência respiratória, ele foi intubado e ventilado mecanicamente. Entre os dias 11 e 12 de hospitalização, a contagem de plaquetas caiu de 304.000 para 96.000 células/µL. Ele tinha uma alta probabilidade pré-teste para HIT com uma pontuação de 4T de 6. Foi enviado o teste de anticorpos HIT (anticorpo anti-PF4/heparina, por ensaio imunoabsorvente enzimático), que retornou positivo. O gotejamento de heparina foi descontinuado e passou para argatroban. Infelizmente, ele morreu um dia depois, após uma parada cardíaca. O ensaio de liberação de serotonina (SRA) finalmente retornou positivo, com 49% de liberação de serotonina em baixa dose de HNF (0,1 UI / mL) com uma redução para 0%

de liberação em alta dose de HNF (100 UI / mL). Isso confirmou o diagnóstico de HIT. A COVID-19 é um estado altamente protrombótico, resultante de uma desregulação da cascata de coagulação. COVID-19 e HIT são ambos protrombóticos e podem levar a trombocitopenia. Os autores concluem que, dada a sobreposição das condições, há potencial para consequências ruins, se um diagnóstico de HIT for esquecido.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. São limitações do estudo não descrever as características clínicas do paciente, nem as doses dos medicamentos administrados.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Trata-se do relato de caso de um homem caucasiano de 61 anos que buscou auxílio em uma clínica devido a um encurtamento da respiração, após 15 dias de febre e tosse. O paciente recebeu um transplante cardíaco (TC) em 2005 devido à insuficiência cardíaca refratária em cardiomiopatia dilatada e um transplante renal 2015, devido à insuficiência renal crônica em estágio terminal, em hemodiálise de manutenção. Outros antecedentes médicos incluíam hipertensão, fibrilação atrial paroxística e hipotireoidismo, que eram tratadas com carvedilol 6,25 mg 2x/d, furosemida 12,5 mg 1x/d, varfarina e amiodarona 200 mg por dia e levotiroxina 100 mcg 1x/d. O tratamento imunossupressor era feito com ciclosporina (50 mg 2x/d), ácido micofenólico (720 mg 2x/d) e prednisona (2,5 mg 1x/d). Antes da hospitalização, ele foi tratado empiricamente com azitromicina por 3 dias e amoxicilina/ácido clavulânico 875/250 mg, durante 7 dias. O teste PCR de um *swab* nasofaríngeo para o vírus SARS-CoV-2 foi positivo. A tomografia computadorizada de tórax (TC) revelou opacidades difusas em vidro fosco bilateral, compatíveis com pneumonia intersticial. No dia da admissão, a ciclosporina foi continuada, enquanto o ácido micofenólico foi reduzido para 360 mg 2x/d e a prednisona foi aumentada em 10 mg por dia. Foi iniciada a HCQ 200 mg 3x/d e ceftriaxona por via intravenosa (IV) 2 g diariamente. No dia 3, o paciente desenvolveu uma síndrome do desconforto respiratório agudo e necessitou de oxigênio suplementar através de uma cânula nasal. Devido à piora clínica, o paciente foi encaminhado ao hospital, um centro de atendimento terciário, onde havia sido transplantado. No dia em que o paciente foi transferido, recebeu uma dose de 600 mg de tocilizumabe IV (8 mg/kg com base no peso corporal real) por agravamento da insuficiência respiratória, na ausência de sinais de infecções bacterianas. Após 12 h, uma segunda dose de 600 mg de tocilizumabe IV foi administrada conforme o protocolo *off label* adotado pelo hospital. Um dia após o tocilizumabe, o paciente melhorou significativamente e foi retirada a ventilação não invasiva. A função respiratória melhorou significativamente nos dias seguintes após a infusão de tocilizumabe, a necessidade de oxigênio suplementar através de uma cânula nasal diminuiu, o regime imunossupressor foi mantido com uma dose de ciclosporina entre 80 e 100 ng/ mL, e a HCQ foi suspensa no dia 11. O *swab* nasofaríngeo foi negativo para o SARS-CoV-2 no dia 15 e o paciente teve alta no dia 17, ainda com opacidades residuais difusas em vidro fosco principalmente no pulmão direito.[12]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Como limitações,aponta-se que as características demográficas do paciente não foram descritas e eventos adversos não foram previstos e/ou mencionados.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ALEMANHA*

Nesta artigo de revisão, os autores discutem o uso da hidroxicloroquina (HCQ) durante a pandemia de COVID-19. Inicialmente, apresentam referências que fornecem uma visão geral sobre o modo de ação farmacológica da HCQ, e estudos finalizados ou em andamento onde a HCQ foi utilizada no tratamento da COVID-19, ou na profilaxia pré ou pós-exposição ao SARS CoV-2. Informam que estudos iniciais sugerem que a terapia com HCQ pode fornecer uma abordagem promissora em estratégias preventivas e terapêuticas para combater a COVID-19. Porém, alertam que, embora tenha sido usada no tratamento da artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), e na profilaxia e terapia da malária há décadas, o conhecimento sobre a HCQ como um potencial tratamento para a COVID-19 é limitado; destacam que os primeiros resultados de ensaios clínicos só começaram a surgir recentemente. Em seguida, os autores conduzem uma discussão crítica sobre os potenciais benefícios da HCQ versus os seus já conhecidos efeitos adversos. Alertam que alguns desses efeitos da HCQ, que apresentam menor importância em indicações consagradas, como na AR, no LES ou na malária, podem ganhar grande relevância quando utilizada em toda a população. Destacam que esses efeitos colaterais raros incluem retinopatia e ainda mais importante, prolongamento do intervalo QT, que pode levar a morte cardíaca súbita por arritmias malignas. Defendem que as abordagens de uso da HCQ, orientadas por categoria de risco e com monitoramento cardíaco por eletrocardiograma (ECG), são absolutamente essenciais, mesmo em ambiente ambulatorial. Por fim, os autores esperam que uma infinidade de estudos em execução forneça mais informações sobre os benefícios e riscos da terapia com HCQ e responda à pergunta se os seus efeitos protetores superarem seu potencial efeito adverso pró-arrítmico.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar a qualidade metodológica de artigos de revisão. Em leitura crítica, foi observado que, apesar dos inúmeros artigos citados sobre a farmacologia da HCQ e seu uso profilático ou terapêutico no combate à COVID-19, os autores não informaram as estratégias utilizadas para selecionar as referências apresentadas nesta revisão. Contudo, considera-se que as discussões conduzidas pelos autores estão coerentes com as referências apresentadas.

VITAMINA D

REVISÃO NARRATIVA \ ARGENTINA

Nesta revisão, os autores discutem as possibilidades de suplementação da vitamina D para prevenção e tratamento da infecção por COVID-19. Segundo o apresentado, dois mecanismos devem ser considerados: i) sua ação anti-infecciosa e imunomoduladora, melhorando as barreiras intercelulares, estimulando a imunidade inata, bem como modulando a imunidade adaptativa; e ii) redução da produção de citocinas inflamatórias, como IL-2 e interferon-gama (INF-γ). Além disso, vários efeitos tem sido atribuídos à vitamina D, com ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras, com resultados positivos em estudos com influenza, coronavírus e outras infecções respiratórias, tendo sido descrita uma relação inversa entre a concentração sérica desta vitamina e prevalência de doenças respiratórias. No que concerne à COVID-19, os autores discutem que a vitamina D inibe os mediadores do SRAA - presente em todas as células do corpo e, ao inibir a atividade da ECA e aumentar a ECA2, diminui a angiotensina II, possuindo um efeito benéfico sobre a doença, uma vez que o SARS-CoV-2 se liga à ECA2, levando a aumento de angiotensina II. Dessa maneira, haveria uma redução desta via de sinalização utilizada por este coronavírus. Por fim, apresentam alguns estudos com propostas para doses recomendadas de vitamina D e, embora uma única diretriz não seja especificada, afirmam que os possíveis benefícios são promissores e devem ser investigados com maior profundidade.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas atualmente disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de artigos de revisão narrativa. Em leitura crítica, observou-se que não há informação sobre os critérios utilizados para busca dos estudos incluídos. Os autores mencionam os possíveis papeis preventivos da vitamina D, contudo as evidências disponíveis até o momento que suportam os seu uso na COVID-19 são escassos e empíricos. Portanto, há necessidade de estudos mais robustos como ensaios clínicos randomizados para se avaliar a real eficácia e segurança dessa terapêutica.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

REFERÊNCIAS

1. Speiser DE, Bachmann MF. **COVID-19: Mechanisms of Vaccination and Immunity.** Vaccines 2020, 8, 404. Doi:10.3390/vaccines8030404
2. Chivese T, Musa OAH, Hindy G, *et al.* **A meta-review of systematic reviews and an updated metaanalysis on the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in treating COVID19 infection.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.28.20164012.t
3. Jiménez-Brítez G, Ruiz P, Soler X. **Tocilizumab plus glucocorticoids in severe and critically COVID-19 patients.** A single center experience. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020 Jul 9;S0025-7753(20)30441-3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718713
4. Hu Z, Lv Y, Xu C, *et al.* **Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression.** Front. Public Health 8:355 (2020). doi: 10.3389/fpubh.2020.00355
5. Rahman O, Trigonis RA, *et al.* **Corticosteroid Use in Severely Hypoxemic COVID-19 Patients: An Observational Cohort Analysis of Dosing Patterns and Outcomes in the Early Phase of the Pandemic.** 2020, doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164277.
6. Disponível em: https://clinowl.com/outcome-of-non-critical-covid-19-patients-with-early-hospitalization-and-early-antiviral-treatment-outside-the-icu/
7. Patel A, Shah K, Dharsandiya M, Patel K, Patel T, Patel M, *et al.* **Safety and efficacy of tocilizumab in the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 pneumonia: A retrospective cohort study.** Indian J Med Microbiol. 2020;38:117-23. Disponível em: Available from: http://www.ijmm.org/text.asp?2020/38/1/117/290693
8. Canziani LM, Trovati S, Brunetta E *et al.* **Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients.** Journal of Autoimmunity. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102511
9. Ramiro S, Mostard R, Magro-Checa C *et al.* **Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study.** Ann Rheum Dis Epub. 2020; 0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218479
10. Brandariz-Nuñez D, Correas-Sanahuja M, *et al.* **Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes COVID 19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir.** 2020, Medicina Clínica, https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.026
11. Lingamaneni P, Gonakoti S, Moturi K, Vohra I, Zia M. **Heparin-Induced Thrombocytopenia in COVID-19.** J Investig Med high impact case reports. 2020;8:2324709620944091
12. Ammirati E, Travi G, Orcese C, Sacco A, Frigerio M, Puoti M. **Heart-Kidney Transplanted patient affected by COVID-19 pneumonia treated with tocilizumab on top of immunosuppressive maintenance therapy.** Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Aug; 29: 100596. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100596
13. Stremmel C, Kellnar A, Massberg S, Kä ä b S. **Hydroxychloroquine in COVID-19 Therapy: Protection Versus Proarrhythmia.** Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, https://doi.org/10.1177/1074248420935740
14. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. **Vitamin D high doses supplementation**

could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. Clin Investig Arterioscler. 2020 May 29:S0214-9168(20)30048-6. doi: 10.1016/j.arteri.2020.05.003.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 83: busca realizada em 30 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04492475/ EUA	Imunomodulador e antiviral	Interferon beta-1a + Remdesivir	Placebo + Remdesivir	Ainda não recrutando	30/07/2020	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
2	NCT04492254/ País não declarado	Anticoagulante	Enoxaparina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	30/07/2020	Thrombosis Research Institute; Sanofi
3	NCT04492358/ País não declarado	Antigotoso e corticosteróide	Colchicina + prednisona	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	30/07/2020	Maria Joyera Rodríguez; Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica
4	NCT04491994/ Paquistão	Antimalárico	Hidroxicloquina	Tratamento padrão	Completo	30/07/2020	UNICEF; Pak Emirates Military Hospital Rawalpindi
5	NCT04492514/ EUA	Produto biológico	Mavrilimumab	Placebo	Recrutando	30/07/2020	Kristin Hudock; Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd.; University of Cincinnati
6	NCT04493359/ Brasil	Anti-hipertensivo	Inibidores do sistema renina-angiotensina	Tratamento padrão	Recrutando	30/07/2020	University of Sao Paulo
7	NCT04493242/ País não declarado	Terapia avançada	"DB-001 (Vesículas extracelulares derivadas da medula óssea)"	Placebo	Ainda não recrutando	30/07/2020	Direct Biologics, LLC
8	NCT04492891/ País não declarado	Imunossupressor	Ciclosporina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	30/07/2020	Bryan Burt, MD; Brigham and Women's Hospital; Baylor College of Medicine

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL